

Метаболический контроль у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в дебюте хронической надпочечниковой недостаточности

Ларина А.А.*, Трошина Е.А.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Хроническая надпочечниковая недостаточность аутоиммунного генеза встречается значительно чаще у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, чем в общей популяции. Сахарный диабет 1 типа довольно часто предшествует развитию хронической надпочечниковой недостаточности. При этом манифестация болезни Аддисона у пациентов с СД 1 типа может значительно влиять на компенсацию углеводного обмена, изменяя метаболизм глюкозы в организме. Первичный гипокортицизм приводит к снижению уровня глюконеогенеза, уменьшению потребности в инсулине и может быть причиной «необъяснимых» часто повторяющихся тяжелых гипогликемий. При назначении терапии препаратами глюкокортикоидов потребность в инсулине у пациентов с СД 1 типа значительно изменяется.

Клинический случай описывает развитие хронической надпочечниковой недостаточности у пациента с СД 1 типа и первичным гипотиреозом в исходе АИТ, сопровождавшееся возникновением гипогликемических состояний. *Ключевые слова:* хроническая надпочечниковая недостаточность, сахарный диабет 1 типа, повторяющиеся гипогликемии, АПС 2 типа.

Metabolic control in patients with type 1 diabetes mellitus at the onset of primary adrenal insufficiency

Larina A.A.*, Troshina E.A.

Endocrinology Research Centre; 11 Dmitry Ulyanov st., Moscow, Russia, 117036

Resume. Primary adrenal insufficiency is a rare disorder but it is more common in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) or autoimmune thyroid diseases than in the general population. T1DM may precede the development of adrenocortical insufficiency. Addison's disease can influence the glycemic control in patients with T1DM worsening glucose metabolism. It causes the decrease of gluconeogenesis, reduction in total insulin requirement and rather often «unexplained» recurrent hypoglycemia. Glucocorticoid replacement therapy in patients with primary adrenal insufficiency and T1DM increases the insulin requirement. The article presents the development of primary adrenal insufficiency in a patient with type 1 DM and autoimmune hypothyroidism, accompanied with incidents of recurrent hypoglycemia. *Keywords:* adrenal insufficiency, type 1 diabetes mellitus, recurrent hypoglycemia, APS type 2.

*Автор для переписки/Correspondence author – Doc.larina@gmail.com

Аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) 2 типа включает в себя первичную хроническую надпочечниковую недостаточность аутоиммунной природы в сочетании с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (первичным гипотиреозом в результате аутоиммунного тиреоидита или диффузным токсическим зобом) и/или сахарным диабетом 1 типа [2].

Встречаемость первичной надпочечниковой недостаточности в общей популяции довольно низкая и составляет от 40–60 до 110 случаев в год на 1 млн населения [1].

При этом распространенность надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза по сравнению с таковой в общей популяции значительно возрастает у пациентов с уже имеющимися аутоиммунными эндокринными заболеваниями, в том числе у пациентов, страдающих СД 1 типа и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы [5].

У лиц с СД 1 типа встречаемость антител к ткани коры надпочечников или антител к 21-гидроксилазе (иммунологических маркеров – предикторов развития заболевания) составляет по разным данным 0,7–3%, тогда как у их родственников первой линии родства и в группе контроля – от 0 до 0,6% [6, 12].

Сахарный диабет 1 типа в рамках АПС 2 у взрослых предшествует развитию хронической надпочечниковой недостаточности в 57–63% случаев, тогда как надпочечниковая недостаточность манифестирует первой лишь в 23–35% случаев [4, 12].

При этом развитие первичного гипокортицизма является значительной проблемой для пациентов с СД 1 типа. Ранняя диагностика первичной ХНН у таких пациентов отсутствует. Диагностические критерии не стандартизированы, а оценка и интерпретация данных о степени компенсации заболевания остается предметом дискуссий [11].

К факторам риска развития ХНН у пациентов с СД 1 типа относятся наличие в анамнезе других эндокринных и неэндокринных заболеваний аутоиммунного генеза, в особенности аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, а также наличие родственников первой линии родства с аутоиммунными эндокринными заболеваниями.

Генетическое обследование также играет важную роль при прогнозировании развития ХНН у пациентов с СД 1 типа. Так, наличие определенных гаплотипов генов *HLA-II* комплекса, в частности *DR3-DQ2/DR4-DQ8*, и в особенности — *DRB1*04(0404); DQA1*03(0301); DQB1*0302 — (DR4-DQ8)*, является предиктором развития аутоиммунной надпочечниковой недостаточности [8, 12].

Клиническая манифестация болезни Аддисона может происходить с развития адреналового криза, являющегося тяжелым жизнеугрожающим состоянием. Однако у пациентов с СД 1 типа развитие ХНН помимо основных симптомов гипокортицизма часто сопровождается появлением необъяснимых с точки зрения пациентов, повторяющихся тяжелых гипогликемий, внезапным уменьшением потребности в инсулине.

Так, в зарубежной литературе описываются клинические случаи развития ХНН у пациентов с сочетанием СД 1 типа и первичного гипотиреоза в результате аутоиммунного тиреоидита, сопровождавшиеся повторяющимися тяжелыми гипогликемиями в течение нескольких месяцев, несмотря на снижение доз инсулина. Часто первичный гипокортицизм был диагностирован лишь при развитии адреналового криза [3, 10].

В основе патогенеза развития гипогликемий лежит снижение уровня секреции кортизола, вследствие чего происходит снижение интенсивности процессов глюконеогенеза и уменьшение запасов гликогена в печени.

В зарубежное исследование, проводившееся с целью определения встречаемости болезни Аддисона у пациентов с СД 1 типа, страдавших повторяющимися «необъяснимыми» гипогликемиями, было включено 95 человек. Из них надпочечниковая недостаточность при проведении теста с Синактеном выявлена у одного пациента. Таким образом, надпочечниковая недостаточность аутоиммунного генеза является относительно редкой, однако требующей пристального внимания причиной частых гипогликемий у пациентов с СД 1 типа [9].

По мере компенсации надпочечниковой недостаточности экзогенными препаратами глюкокортикоидов потребность в инсулине у лиц с сахарным диабетом 1 типа увеличивается, а режимы инсулинотерапии в течение дня могут изменяться. У таких пациентов с АПС 2 типа отмечалось значимое увеличение потребности в инсулине в середине дня и в вечернее время по сравнению с пациентами с СД 1 типа, но без надпочечниковой недостаточности [7].

В отделении терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ проходил обследование пациент В., 18 лет, с жалобами на слабость, утомляемость, потемнение кожных покровов, онемение больших пальцев стоп, колебания гликемии, эпизодические гипогликемии.

Наследственность по эндокринным заболеваниям отягощена по наличию диффузного токсического зоба у матери пациента.

Из анамнеза известно, что аутоиммунный полигlandулярный синдром манифестировал с развития сахарного диабета 1 типа в 1 год и 5 месяцев после перенесенного ОРВИ. В дебюте отмечались жажда, сухость во рту, снижение массы тела и повышение уровня гликемии до 28,0 ммоль/л. В связи с типичной клинической картиной в дебюте заболевания исследование уровня антител к ткани поджелудочной железы (ICA, IAA, GAD) не проводилось. При установлении клинического диагноза назначена терапия препаратами человеческого генно-инженерного инсулина (Протафан и Актрапид).

В возрасте 13 лет переведен на аналог человеческого инсулина длительного действия — Лантус, в возрасте 17 лет полностью переведен на терапию аналогами человеческого инсулина (Лантус, Хумалог).

Пациент находился на инсулинотерапии в режиме многократных инъекций, на время поступления получал Лантус 22 ЕД в 20:00, Хумалог по 8–16 ЕД перед основными приемами пищи. Регулярно проводил самоконтроль гликемии (по 4–5 раз в день), подсчет хлебных единиц. На фоне данного лечения отмечались колебания гликемии в течение дня от 4,0 до 15,0 ммоль/л. Гипогликемические состояния фиксировал 1 раз в 2 недели. Гипогликемических ком не переносил. Компенсация углеводного обмена отсутствовала. Гликированный гемоглобин за 4 месяца до госпитализации составил 7,6%.

В возрасте 6 лет при обследовании по месту жительства диагностировано повышение уровня антител



Рис. 1. Внешний вид пациента В.

к ткани щитовидной железы, однако нарушения функции органа выявлено не было.

В 16 лет пациент отметил появление жалоб на утомляемость, увеличение веса. При обследовании диагностировано повышение уровня ТТГ, установлен диагноз первичного гипотиреоза в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, назначена терапия препаратами левотироксина в дозе 100 мкг в сутки, в последующем на фоне контроля уровня ТТГ доза препарата уменьшена до 50 мкг в сутки, которую пациент получал во время обследования в стационаре.

Функция надпочечников при наличии у пациента двух аутоиммунных заболеваний — компонентов АПС — исследована не была.

Через некоторое время после начала приема препаратов левотироксина появились жалобы на потемнение кожных покровов до смугло-бронзового цвета, снижение массы тела, утомляемость, участвовавшие эпизоды гипогликемии в течение дня. При обследовании по месту жительства выявлено снижение уровня кортизола крови до 3,56 мкг/дл (норма 5–25 мкг/дл), свободного кортизола в суточной моче — до 80 мкг/сут (норма 90–180 мкг/сут), повышение уровня АКТГ — более 1250 пг/мл (норма менее 46 пг/мл). На основании данных обследования и клинической картины диагностирована первичная надпочечниковая недостаточность, назначена терапия препаратами полусинтетических глюкокортикоидов — преднизолон 5 мг утром, 2,5 мг вечером, препараты минералокортикоидов не получал.

На фоне данной терапии пациент отметил улучшение самочувствия, уменьшение количества гипогликемий. Однако эпизоды колебания гликемии от 2,9 ммоль/л до 16 ммоль/л сохранялись в течение дня.

При поступлении в ФГБУ ЭНЦ объективно при осмотре: общее состояние удовлетворительное, ИМТ 17,0 кг/м². Подкожная жировая клетчатка развита слабо. Оволосение по мужскому типу (рис. 1).

Кожные покровы смуглые, гиперпигментация в области локтей, кожных складок и рубцов (рис. 2).

Артериальное давление составляло 90/60 мм рт.ст. Щитовидная железа не увеличена, плотно-эластической консистенции, смещаемая, безболезненная при пальпации.

При обследовании по совокупности жалоб пациента, данных объективного осмотра и лабораторных показателей выявлена декомпенсация надпочечниковой недостаточности. Уровень АКТГ составлял 204,7 пг/мл (7,0–66,0), активность ренина плазмы — 36,1 нг/мл/ч (0,5–1,9). В биохимическом анализе крови — калий 4,8 ммоль/л (3,6–5,3), натрий 138 ммоль/л (136–145), хлор 95 ммоль/л (96–108), глюкоза 13,8 ммоль/л (3,1–6,4).

На фоне терапии L-тироксином в дозе 50 мкг в сутки выявлен субклинический медикаментозный гипертиреоз. В анализе крови показатели ТТГ — 0,39 мЕд/л (0,43–4,2), АТ к ТПО более 1000 (0–60), АТ к ТГ 312,4 (0–115). По данным УЗИ щитовидной железы выявлены эхографические признаки аутоиммунного поражения щитовидной железы.

В биохимическом анализе крови показатели уровня кальция находились в пределах нормы, ранее гипо-



Рис. 2. Гиперпигментация кожи пациента В.

кальциемия также не определялась. Уровень паратгормона при обследовании в стационаре — 24,3 пг/мл (15–65) — в пределах нормы. Данных за гипопаратиреоз не установлено. При осмотре пациента данных за кандидоз кожи и слизистых не обнаружено.

При обследовании на предмет наличия целиакии антитела к глиадину и тканевой трансглутаминазе не выявлены. При исследовании уровня антител к ткани поджелудочной железы отмечался положительный уровень антител к инсулину (IAA) 88 U/ml, наличие других видов антител к ткани поджелудочной железы не установлено.

По месту жительства у пациента диагностированы гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с эзофагитом, хронический гастродуоденит. При обследовании в ФГБУ ЭНЦ при проведении ЭГДС подтверждено наличие данных заболеваний в стадии обострения. Также выявлено повышение уровня антител к париетальным клеткам желудка (PCA) — 100 U/ml (норма менее 10), что свидетельствует о наличии гастроинтестинальной патологии аутоиммунного генеза и риске развития желедефицитной и пернициозной анемии.

При проведении молекулярно-генетического обследования пациента выявлены гаплотипы — *HLA II DRB1*04, DRB1*17; DQA1*0301; DQA1*0501; DQB1*0201; DQB1*0302*, являющиеся предикторами развития как СД 1 типа, так и хронической надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза. Также выявлен полиморфизм Т/Т гена *PTPN22* и полиморфизм А/А гена *CTLA4*.

При проведении скрининга микрососудистых осложнений сахарного диабета данных за наличие диабе-

тической ретинопатии, нефропатии и полинейропатии не получено. Кардиологом выявлена кардиоваскулярная форма диабетической автономной полинейропатии.

По результатам дообследования в стационаре проведена коррекция заместительной гормональной терапии надпочечниковой недостаточности. Увеличена суточная доза препаратов глюкокортикоидов, а также в утренние и дневные часы проведена замена полусинтетических препаратов глюкокортикоидов на природные — кортизона ацетат в дозе 25 мг утром и после обеда. В связи с жалобами на утреннюю слабость оставлен Преднизолон 2,5 мг в вечернее время. К терапии добавлены препараты минералокортикоидов — Кортинефф 0,1 мг по 1/2 таблетки в сутки. На фоне данного лечения отмечалась положительная динамика клинических показателей, в том числе нормализация артериального давления, улучшение общего самочувствия и уменьшение слабости.

Доза L-тироксина уменьшена до 37,5 мкг в сутки. В отделении проводилась коррекция инсулинотерапии: увеличена доза аналога инсулина длительного действия, проводился подбор дозы инсулина ультракороткого действия. Однако, учитывая вариабельность уровня гликемии в течение суток в сочетании с постоянным приемом глюкокортикоидов, у данного пациента требовалось проведение контроля гликемии путем непрерывного мониторингирования. В последующем на базе отделения программного обучения и лечения ФГБУ

ЭНЦ с целью оптимизации показателей гликемии пациент переведен на постоянную подкожную инфузию инсулина в базисно-болюсном режиме с помощью индивидуального носимого дозатора с положительной динамикой и стабилизацией суточного профиля.

На основании наличия комбинации эндокринных заболеваний аутоиммунного генеза, характерных для АПС 2 типа, а также генетического обследования, пациенту, несмотря на несколько нетипичную картину манифестации заболевания, сформулирован следующий клинический диагноз: аутоиммунный полиглан- дулярный синдром 2 типа: хроническая первичная надпочечниковая недостаточность, медикаментозная субкомпенсация. Сахарный диабет 1 типа. Первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, медикаментозная субкомпенсация. Диабетическая автономная полинейропатия, кардиоваскулярная форма. ГЭРБ с эзофагитом, обострение. Хронический гастродуоденит, обострение.

Таким образом, недиагностированная надпочечниковая недостаточность может быть причиной тяжелых повторяющихся гипогликемий у пациентов с СД 1 типа, а прием глюкокортикоидов требует коррекции и более тщательного подбора доз инсулина. Необходима высокая настороженность на предмет наличия скрытой хронической надпочечниковой недостаточности у пациентов с СД 1 типа, в особенности в сочетании с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы.

Литература

1. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Надпочечниковая недостаточность. Русский медицинский журнал 2001;24:1088–109.
2. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008:937–943.
3. Ajaz F, Kudva YC, Erwin PJ. Residual dysphasia after severe hypoglycemia in a patient with immune-mediated primary adrenal insufficiency and type 1 diabetes mellitus: case report and systematic review of the literature. *Endocr Pract* 2007;13(4):384–8.
4. Beaven DW, Nelson Don H, Renold AE, Thorn GW. Diabetes mellitus and Addison's disease. *N Engl J Med* 1959;261:443–54.
5. Cáp J. Hypothyroidism substitution and adrenal insufficiency in diabetic patients. *Vnitr Lek* 2009;55(4):371–4.
6. Driessche A, Eenkhoorn V, Gaal L, Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *The Netherlands Journal of Medicine* 2009;67(11):376–387.
7. Elbelt U, Hahner S. Altered insulin requirement in patients with type 1 diabetes and primary adrenal insufficiency receiving standard glucocorticoid replacement therapy. *Alloio B Eur J Endocrinol* 2009;160(6):919–24.
8. Erichsen M, Lovås K, Skinningsrud B, Wolff A, Undlien D, Svartberg J, Fougner K, Berg T, Bollerslev J, Mella B, Carlson J, Erlich H, Husebye E. Clinical, Immunological, and Genetic Features of Autoimmune Primary Adrenal Insufficiency: Observations from a Norwegian Registry. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009;94(12):4882–4890.
9. Likhari T, Magzoub S, Griffiths MJ, Buch HN, Gama R. Screening for Addison's disease in patients with type 1 diabetes mellitus and recurrent hypoglycaemia. *Postgrad Med J* 2007;83(980):420–1.
10. McAulay V, Frier BM Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycemia. *Postgrad Med J* 2000;76(894):230–2.
11. Simuncova K., Vondra K. Adrenocortical insufficiency and diabetes mellitus type 1. *Cas Lek Cesk*: 2010;149(3):120–4.
12. Thomas JB, Petrovsky N, Ambler GR. Addison's disease presenting in four adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2004;5(4):207–11.

Ларина А.А.	аспирант отделения терапии с группой ожирения ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: Doc.larina@gmail.com
Трошина Е.А.	д.м.н., проф., заведующая отделением терапии с группой ожирения ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва